

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Профессор Т.Н. ПОПОВСКАЯ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены сведения о новом направлении медикаментозного лечения онкологических больных — таргетной терапии, основанной на результатах молекулярно-генетических исследований.

Успехи в области молекулярно-генетических исследований канцерогенеза определили принципиально новый подход к разработке перспективных технологий противоопухолевого лечения.

Известно, что клетка злокачественной опухоли обладает целым рядом морфологических, иммунофенотипических и цитохимических особенностей, отличающих ее от нормальной. Считается, что трансформация фенотипически нормальных клеток в злокачественные происходит в результате каскадного накопления в их геноме различных, как правило, не менее 6-10 нарушений. При этом предполагается обязательное повреждение генов с ключевыми функциями клеточного роста и дифференцировки: протоонкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста. Процесс пролиферации любой клетки начинается с передачи ростового (митогенного) сигнала трансмембранными рецепторами на белки-переносчики (Ras-белки). Сегодня нет доказательств, что нормальная клетка может пролиферировать при отсутствии внешних сигналов (гормонов, цитокинов и т.д.), источником которых являются клетки определенного типа (паракринная регуляция). Однако доказано, что раковые клетки приобретают способность самостоятельно синтезировать факторы роста, на которые они сами же и отвечают (аутокринная регуляция), при этом отмечается гиперэкспрессия рецепторов клеточной поверхности, передающих ростовые сигналы внутри клетки, что делает раковую клетку чувствительной к таким уровням ростового фактора, которые в норме не могут запустить пролиферацию. Этот феномен, являющийся одним из важнейших свойств опухолевой клетки, возникает в результате активирующих мутаций протоонкогенов — нормальных компонентов передачи различных митогенных сигналов (TGF, тирозинкиназные рецепторы семейства EGFR, Ras-белки и др.) — и определяется как самодостаточность в пролиферативных сигналах.

Вторым важнейшим свойством злокачественной клетки является пониженная чувствительность к рост-ингибирующим сигналам в результате нарушения функции факторов, обеспечивающих остановку клеточного цикла в G1, S, G2 или M фазах: рост-ингибирующих факторов (TGF- β), ингибиторов циклин-зависимых киназ (p21, p16), генов-супрессоров и их белковых продуктов (p53, PTEN, pRb) [1].

Таким образом, расшифровка механизмов передачи пролиферативного сигнала и регуляции клеточного цикла дала предпосылку для создания лекарственных препаратов целенаправленного действия — таргетных (от англ. target — цель, мишень), и терапия

данными препаратами получила название таргетной. Основной ее задачей в онкологии является максимальная индивидуализация терапевтического подхода на основе результатов молекулярно-генетической диагностики, позволяющих выявить мишень у конкретного больного.

Разработаны методы подавления рецепторной активности как с помощью низкомолекулярных ингибиторов, специфичных для определенного вида рецепторов, так и с помощью моноклональных антител.

Известно, что одним из ключевых тирозинкиназных рецепторов является рецептор к эпидермальному фактору роста (EGFR). Он имеет экстрацеллюлярную часть, соединяющуюся с фактором роста или другим лигандом, трансмембранную и интрацеллюлярную часть, представляющую собой фермент тироксиназы C, активация которой является пусковым моментом для передачи пролиферативного сигнала на Ras-белки, транслирующие сигнал от рецептора в ядро клетки к факторам транскрипции. Именно факторы трансляции активируют гены или группы генов, вызывая их транскрипцию, трансляцию и синтез соответствующих белков. Блокирование каждого из этапов передачи пролиферативного сигнала приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу опухолевой клетки [2].

Для блокирования экстрацеллюлярной части EGFR разработан препарат цитуксимаб (C-225), который представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста. В сочетании с радиотерапией цитуксимаб позволил получить полную ремиссию в I фазе клинических исследований у 14 из 15 больных с опухолями головы и шеи поздних стадий [3]. Получен выраженный противоопухолевый эффект при лечении метастатического колоректального рака в результате совместного применения цитуксимаба, иринотекана, 5-фторурацила и фолиевой кислоты [4]. В комбинации с цисплатиной при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и гемцитабином при опухолях поджелудочной железы цитуксимаб также продемонстрировал высокую противоопухолевую активность [5, 6].

Другим препаратом моноклональных антител является транстузумаб (герсептин). Герсептин представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против белковых трансмембранных рецепторов, факторов роста Her-2 neu или c-erbB2, также относящихся к семейству EGFR. Повышенная экспрессия данного рецептора определена при раке молочной железы, аденокарциноме желудка, раке легкого

го и коррелирует со злокачественным течением опухолевого процесса и резистентностью к стандартной химиотерапии. Использование герсептина у больных раком молочной железы, резистентном к стандартной терапии, позволило зарегистрировать объективный лечебный эффект у 21% больных [7].

Подавление рецепторов активности возможно также с помощью низкомолекулярных ингибиторов тирозиназных рецепторов. В настоящее время они являются наиболее изученными в клиническом отношении таргетными препаратами. У больных стромальными опухолями ЖКТ успешно применяется иматиниб (гливек), вызывающий стабилизацию процесса в 80-90% случаев [8]. Кроме того, иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз молодых лейкозных клеток при хроническом миелолейкозе с положительной филадельфийской хромосомой и при остром лимфобластном лейкозе [9].

Установлено, что высокая экспрессия EGFR на поверхности опухолевой клетки при НМРЛ, раке молочной железы, мочевого пузыря, предстательной железы, поджелудочной железы, яичника, колоректальном раке коррелирует с запущенностью опухолевого процесса, резистентностью к химио-, гормональной и лучевой терапии и, следовательно, может рассматриваться как прогностически неблагоприятный фактор. Для ингибирования тирозиназной активности EGFR разработан препарат иресса (гифитиниб), который приводит к остановке клеточного деления, усилению апоптоза, снижению подвижности клеток.

Иресса подробно изучалась у больных диссеминированным НМРЛ с резистентностью к химиотерапии [10], и была отмечена выраженная ее противоопухолевая активность независимо от принимаемой дозы и гистологического строения опухоли. Полученные результаты позволяют рекомендовать ирессу больным НМРЛ с прогрессированием процесса после первой линии химиотерапии. Однако при этом необходимо знать, что совместное применение ирессы с химиотерапией не привело к повышению эффективности лечения, а длительное применение ирессы в качестве монотерапии второй линии может привести к развитию интерстициальной пневмонии с исходом в пневмосклероз [11].

В отличие от ирессы другой ингибитор EGFR тарцева (эрлотиниб) усиливает противоопухолевый эффект таких препаратов, как цисплатин, доксорубин и гемцитабин. Применение ее при раке головы и шеи, НМРЛ, раке яичника повысило эффективность медикаментозного лечения. В настоящее время заканчиваются клинические исследования по использованию этого препарата у больных раком желудка, молочной железы, шейки матки, эндометрия, толстой кишки [12].

Поскольку перечисленные препараты клинически не в полной мере оправдали себя по сравнению с теоретически ожидаемыми результатами и имеют ряд побочных негативных эффектов, поиск новых ингибиторов трансмембранного рецептора эпидермального фактора роста продолжается. В настоящее время проходят I-III стадии клинических испытаний такие препараты, как генистеин, винорелбин, целе-

коксиб. К предполагаемым достоинствам этих препаратов относят не только блокирование рецептора эпидермального фактора роста, но и другие сигнальные пути [13]. Так, генистеин ингибирует Ras-белки, циклин В, отделяет эпителиальные опухолевые клетки от экстраклеточного матрикса, вызывая этим их апоптоз — особый случай «смерти по умолчанию», который развивается через пути сигнальной трансдукции в результате неадекватных, несоответствующих контактов интегринов с экстраклеточным матриксом. Винорелбин фосфорилирует и инактивирует антиапоптозный белок Bcl2, а также нарушает митоз.

Как уже указывалось, пролиферативный сигнал от рецептора эпидермального фактора роста к ядру передается через белки-переносчики семейства Ras.

Для функциональной активации Ras-белок должен быть фарнезилирован, ферментом фарнезилтрансферазой (ФТ), что позволяет привязать его к плазматической мембране. Следовательно, блокирование ФТ прерывает передачу сигнала от трансмембранного рецептора к ядру. Были разработаны ингибиторы ФТ, которые продемонстрировали в эксперименте антипролиферативное и проапоптозное действие во множестве клеточных линий. К этой группе относятся такие препараты, как сарасар (SCH 66336) и зарнеста (R 115777). К сожалению, результаты рандомизированных исследований по применению зарнесты при диссеминированном колоректальном раке и распространённом раке поджелудочной железы не привели к увеличению продолжительности жизни больных [14]. Неожиданными при этом оказались результаты изучения способности зарнесты индуцировать лечебный эффект у 25% больных раком молочной железы, резистентных к химиогормонотерапии [15].

Наиболее обнадеживающие результаты получены у больных гемобластомами. Так, отмечены частичные или полные гематологические ремиссии после применения зарнесты примерно у 30% больных острым и хроническим миелолейкозом и миелодиспластическим синдромом, включая группы неблагоприятного прогноза [16].

Одним из драматических событий в развитии злокачественной опухоли является ангиогенез. Аvascularная фаза развития опухоли характеризуется локальностью неопластического процесса из-за недостатка диффузии питательных веществ и продуктов катаболизма. Во время васкулярной фазы отмечается быстрый рост и метастазирование опухоли, поэтому подавление ангиогенеза является одним из возможных эффективных терапевтических подходов в лечении рака. Ангиогенная активность в опухоли обусловлена сложнейшим балансом между индукторами (ростовые факторы, ангиогенин, интерлейкины, простагландины, эстрогены и др.) и ингибиторами (p53, Rb, интерфероны, тканевые ингибиторы металлопротеиназы и т.д.) [17].

Наиболее изученным индуктором ангиогенеза является ростовой фактор сосудистого эндотелия (VEGF). Это главный ангиогенный фактор как в нормальных, так и в патологических условиях. Экспрессия VEGF при аденокарциноме молочной железы,

раке яичников, глиомах и ряде других опухолей коррелирует с бурным метастазированием и низкой выживаемостью больных.

Первым препаратом, прошедшим все стадии клинических исследований и зарегистрированным в Украине, является авастин [18]. Это химерное человеческое рекомбинантное антитело против рецепторов VEGF. Препарат показал свою эффективность при резистентном к антрациклинам раке молочной железы, метастатическом раке почки, гормонорезистентном раке простаты, колоректальном раке в комбинации с химиотерапией и при раке легкого в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Препарат относится к прямым ингибиторам ангиогенеза, которые действуют непосредственно на эндотелиальные клетки, блокируя их пролиферацию, миграцию, и индуцируют в них апоптоз.

Другие препараты, блокирующие синтез ангиогенных стимуляторов опухолевыми клетками, находятся на разных этапах клинических исследований (ангиозин, эндостатин, бевацизумаб, семаксиниб).

Не менее важным и успешным направлением в развитии таргетной терапии является разработка препаратов на основе моноклональных антител к специфическим маркерам опухолей.

В течение нескольких лет в клинике применяются лимфомоспецифичные анти-CD-20 моноклональные антитела ритуксимаб (мабтера). Это иммуноглобулин G, который связывает комплемент F с фрагментом и лизирует В-лимфоциты через комплементзависимую и антителозависимую цитотоксичность. Применение ритуксимаба в сочетании с высокодозной химиотерапией позволило получить у всех больных с индолентными В-лимфомами поздних стадий полную клиническую и молекулярную ремиссию [19].

Опухоли ЖКТ довольно часто экспрессируют антиген аденокарциномы 17-1А. Разработан препарат, представляющий собой мышиное моноклональное антитело к 17-1А — эдрекломаб (панорекс). Первые исследования панорекса при адьювантном лечении больных с метастазами в регионарные лимфоузлы рака ободочной кишки дали обнадеживающие результаты. Анализ 7-летнего наблюдения показал снижение смертности на 32% и количества рецидивов на 23% у пациентов, получавших панорекс, по сравнению с контрольной группой [20].

Поиск новых препаратов на основе рекомбинантной гибридной технологии получения моноклональных антител к специфическим рецепторам опухолевой клетки продолжается. В настоящее время проводятся клинические испытания моноклональных анти-CD-33-антител (линтузумаб, замил, NuM 195), которые могут повысить эффективность лечения рефрактерных и рецидивирующих острых миелобластных лейкозов.

Новые возможности открывает использование радиоиммунотоксина на основе моноклональных антител к CD-20-антигену, меченых радиоактивными изотопами. Наиболее изучен из этой группы препаратов ибритумомаб (зевалин) — конъюгат мабтеры с радиоактивным изотопом иттрия-90 и индия-111. Учитывая, что иттрий-90 является β -излучателем с пе-

риодом полужизни 64 ч, зевалин рассматривают как препарат, перспективный для лечения больных с плохо васкуляризованными большими опухолевыми массами и гетерогенной экспрессией антигенов. При сравнении эффективности зевалина и мабтеры у больных с лимфомами низкой и промежуточной степени злокачественности оказалось, что полная и частичная ремиссия были достигнуты при лечении зевалином у 80%, при лечении мабтерой — у 56% больных. При этом зевалин оказался эффективным у 46% больных, резистентных к мабтере [21].

Таким образом, показанием к применению зевалина является рецидивирующая и рефрактерная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности, особенно при прогрессировании после мабтеры.

Второй перспективный препарат из этой группы — тозитумомаб (бекссар) — конъюгат мышиного моноклонального CD-20-антитела с радиоактивным изотопом йода-131, который является источником β -излучения [22]. При рефрактерной неходжкинской В-клеточной СВ20+ лимфоме низкой степени злокачественности эффект наблюдался у 57% больных (полная ремиссия — у 32%). Максимальный эффект от бекссара получен при использовании его в 1-й линии лечения (ремиссия — 97%, полная ремиссия — 63%).

Эффективность бекссара и зевалина активно изучается при множественной миеломе, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточном лейкозе и т.д.

Исследуются и другие препараты на основе моноклональных антител: иммунотеран (антиMUC1, ICO25) и АТЭМА (анти-CD-3, ICO90), епратузумаб (анти-CD-22) Nu1Д10 (анти-HLA DR), Nu1Д10 I¹³¹ (анти-HLA DR, меченное радиоактивным йодом-131), витайксин (антитело к α ub3 интегрина).

За рамками данной работы остались такие требующие отдельного рассмотрения виды таргетной терапии, как антисмысловая, целью которой является выключение функции конкретного гена, и генная терапия — замена поврежденного гена на нормальный с помощью вирусных векторов. Тем не менее представленный материал показывает, что благодаря расшифровке некоторых молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза лечение онкологических больных переходит на принципиально новый уровень — воздействия на молекулярные мишени.

Однако широкое внедрение новых целевых препаратов требует решения нескольких важных вопросов. Во-первых, необходимо повысить уровень образования терапевтических онкологов, для чего в циклы повышения квалификации следует ввести курс молекулярной онкологии и таргетной терапии. Во-вторых, прицельная терапия требует точного определения мишени воздействия, поэтому необходимо расширить молекулярно-генетические исследования по наиболее информативным и при этом максимально экономичным методикам, которые в перспективе должны стать стандартом обследования онкологического больного.

Л и т е р а т у р а

1. *Nicholson R.I., Goe J.M., Harper M.E.* EGFR and cancer prognosis // *Eur. J. Cancer.*— 2001.— Vol. 37, № 4.— P. 9 15.
2. *Ciardello F., Tortora G.* A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor // *Clin. Canc. Res.*— 2001.— Vol. 7, № 10.— P. 2958 2970.
3. *Mendelsohn J.* A phase 1 study of chimerized anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody, C225, in combination with cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*— 1999.— Vol. 18.— P. 389a (abstr. 1502).
4. *Saltz Z., Rubin M. et al.* Cetuximab (IMC C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that express EGFR // *Ibid.*— 2001.— Vol. 20.— P. 511 (abstr.).
5. *Rubin M.S.* Monoclonal antibody IMC-225, an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR), for patients with EGFR positive tumors refractory to or in relapse from previous therapeutic regimens // *Ibid.*— 2000.— Vol. 19.— P. 1860 (abstr.).
6. *Abbruzzese J.L.* Phase 2 study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody (IMC C225), in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer // *Ibid.*— 2001.— Vol. 20.— P. 518 (abstr.).
7. *Hamilton A., Piccart M.* The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: a review of the literature on Her-2, p53 and Bcl-2 // *Ann. Oncol.*— 2000.— Vol. 11, № 6.— P. 647 663.
8. High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors / *M. von Mehren, C. Blanke, H. Joensuu. et al.* // *Proc. ASCO.*— 2002.— Vol. 21.— P. 1608 (abstr.).
9. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis: results of phase II study / *C.L. Sawyers, A. Hochhaus, E. Feldman et al.* // *Blood.*— 2002.— Vol. 99.— P. 3530 3539.
10. Final results from a phase II trial of ZD 1839 for patients with advanced non-small cell lung cancer (IDEAL-1) / *M. Fukuoka, S. Yano, G. Giaccone et al.* // *Proc. ASCO.*— 2002.— Vol. 21.— P. 1188 (abstr.).
11. A phase II trial of ZD 1839 in advanced NSCLC patients who had failed platinum and docetaxel based regimens (IDEAL-2) / *M. Kris, R. Natale, R. Herbst et al.* // *Ibid.*— 2002.— Vol. 21.— P. 1166 (abstr.).
12. Phase I, pharmacokinetic and biological studies of the epidermal growth factor-tyrosine kinase inhibitor OSI-774 in combination with docetaxel / *B. Forouzes, M. Hidalgo, C. Takimoto et al.* // *Ibid.*— P. 81 (abstr.).
13. *Adjei A.A.* Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy // *J. Natl. Canc. Inst.*— 2001.— Vol. 93, № 14.— P. 1062 1074.
14. Randomized double-blind placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor R115777 (Zarnestra) in advanced refractory colorectal cancer / *D. Cunningham, A. de Gramont, W. Scheithauer et al.* // *Proc. ASCO.*— 2002.— Vol. 21.— P. 502 (abstr.).
15. Efficacy and tolerability of two dosing regimens of R115777 (Zarnestra), a farnesyl protein transferase inhibitor in patients with advanced breast cancer / *S.R. Johnston, T. Hickish, S. Houston et al.* // *Program and Abstract of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting.*— Orlando, Florida, 2002.— P. 138 (abstr.).
16. *Cortes J.E., Kurzrock R., Kantarjian M.* Farnesyltransferase inhibitors: novel compounds in development for the treatment of myeloid malignancies // *Semin. Hematol.*— 2002.— Vol. 39, № 2.— P. 26 30.
17. *Hanahan D., Folkman J.* Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis // *Cell.*— 1996.— Vol. 86.— P. 353 364.
18. Bevacizumab. Anti-VEGF monoclonal antibody, avastin, rhumab-VEGF // *Drugs.*— 2002.— P. 28 30.
19. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma / *M. Czuczman, A. Fallon, A. Mohr et al.* // *Semin. Oncol.*— 2002.— Vol. 29, № 2.— P. 36 40.
20. Monoclonal antibody therapy for resected Duke's C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial / *G. Ruethmuller, E. Holz, G. Schilimok et al.* // *JCO.*— 1998.— Vol. 16, № 5.— P. 1788 1794.
21. Randomized controlled trial of yfrrium-90-labelled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma / *T. Witzing, G. Cabanillas, M. Czuczman et al.* // *Ibid.*— 2002.— Vol. 20, № 10.— P. 2453 2463.
22. Pivotal study of Iodin I-131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformal low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas / *M.S. Kaminski, A.D. Zelenetz, W. Presso et al.* // *Ibid.*— 2001.— Vol. 19.— P. 3918 3928.

Поступила 19.04.2005

TARGET THERAPY — A NEW DIRECTION OF PHARMACEUTICAL TREATMENT FOR MALIGNANT TUMORS

T.N. Popovskaya

Summary

The information about a new direction in pharmaceutical treatment of cancer patients, target therapy, based on the findings of molecular genetic studies are presented.